

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

POUR

N° 597

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André DURIEZ

Ancien externe des Hôpitaux de Paris
Né à Boulogne-sur-Mer, le 27 juin 1907

Les
Hémopathies benzoliques

Président : M. F. BEZANÇON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André DURIEZ

Ancien externe des Hôpitaux de Paris
Né à Boulogne sur-Mer, le 27 juin 1907

Les

Hémopathies benzoliques

Président : M. F. BEZANÇON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

DOYEN... M. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel L'ABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	GOSSET.
Clinique urologique.....	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
Clinique gynécologique.....	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	J.-L. FAURE.
Clinique thérapeutique médicale.....	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	LEMAITRE.
Clinique propédeutique.....	Pierre DUVAL.
Clinique de la tuberculose.....	SERGEANT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	Léon BERNARD.
	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROCCQ Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie,
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN..... Oto rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERER Histologie
 ZIMMERN Physique

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.

MM.	
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les muti- lés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Éducation physique.
WEIL-HALLÉ	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AUX MIENS

A MES AMIS

A MON CHER MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR P. EMILE WEIL

*Qui nous a inspiré ce travail ; en remer-
ciement des conseils affectueux et du pré-
cieux enseignement recueillis dans son
service.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

En hommage de ma respectueuse gratitude pour le grand honneur qu'il me fait en acceptant de présider cette thèse.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
ET A LA FACULTÉ

Les Hémopathies benzoliques

INTRODUCTION

Les « hémopathies benzoliques » ont déjà donné lieu à de nombreux et très intéressants travaux. Mais elles n'ont jamais été envisagées dans leur ensemble et n'ont pas été toujours présentées suivant leur type hémoclinique exact.

M. P. Emile Weil, dans un article récent, a fait une mise au point remarquable de la question.

Suivant ses conseils, nous voudrions aujourd'hui faire une revue d'ensemble du sujet et montrer que le benzène est susceptible de déterminer des hémopathies diverses : non seulement des syndromes de destruction de la série rouge ou blanche, mais encore des syndromes hyperplasiques tels que la leucémie.

Nous verrons également que l'expérimentation est parvenue à reproduire chez l'animal presque toutes ces formes hémocliniques.

Enfin, nous verrons que le benzol a une action absolument comparable à celle d'autres agents toxiques, chimiques tels que l'or, les arsenobenzènes, physiques, tels que les rayons X.

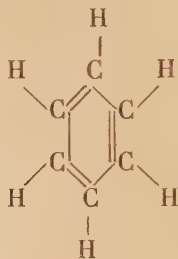
LES PRODUITS BENZOLIQUES

Avant d'étudier les « hémopathies benzoliques » nous voudrions apporter quelques précisions sur l'agent toxique, car il nous a semblé qu'une certaine confusion persistait, même dans les ouvrages les plus récents, sur la composition exacte des produits désignés par les différents termes plus ou moins synonymes de : benzol, benzine, benzène.

Le benzène est un corps pur chimiquement défini :

Sa formule est $C^6 H^6$

Elle se développe :



Sa température d'ébullition est : 80-83°.

Son point de fusion : 6°.

Sa densité : 0,9 à 0° centigrade.

Le benzène peut être obtenu directement à l'état pur, notamment par distillation sèche du benzoate de chaux.

C'est le premier terme de la série aromatique. C'est

un carbure cyclique, qui, par substitution de ses différents atomes d'hydrogène, peut donner des carbures benzéniques très divers, mais où se retrouve toujours le « noyau benzénique ».

Nous insistons sur ce point, car toutes les hémopathies benzoliques que nous connaissons actuellement relèvent de produits toxiques divers, mais dont les carbures benzéniques forment la base ; les carbures non benzéniques étant beaucoup moins toxiques, comme nous le verrons plus loin.

Comme de plus on a pu reproduire expérimentalement, chez l'animal, avec du benzène pur, les accidents notés avec les divers produits benzoliques industriels, il semble logique d'admettre que l'action toxique relève en grande partie du « noyau benzénique ».

Notons enfin que c'est dans la nomenclature internationale de 1892 que le mot benzène a remplacé l'ancien terme benzine. Cependant encore actuellement on emploie couramment le mot benzine pour désigner du benzène pur.

Dans l'industrie, les produits utilisés sont connus sous les noms de benzol et benzine. On les obtient par distillation et raffinage des goudrons de houille.

Benzol brut désigne généralement le produit de première distillation, produit très complexe où l'on note avant tout des carbures benzéniques : benzène, méthyl, diméthyl, triméthylbenzène ; puis de la naphthaline, des phénols, des crésols, des pyrrols, de l'aniline.

Le benzol rectifié a perdu, par une nouvelle distillation, la majeure partie de sa naphthaline.

Le benzol rectifié et lavé est en outre débarrassé de ses phénols, c'est le produit le plus couramment employé, qu'utilisent en particulier les teinturiers dégraisseurs. Ce produit contient encore, outre ses carbures benzéniques, du tiophène.

Mais il existe toute une gamme de benzols aux caractéristiques plus ou moins nettement définies et appropriées aux usages auxquels ils sont destinés.

Aussi est-il bien certain que dans les intoxications causées par ces différents produits, l'action toxique des carbures benzéniques est souvent prépondérante, mais celle des impuretés est loin d'être négligeable, et s'ajoute à celle du benzène.

Un examen chimique minutieux du produit en cause sera donc nécessaire dans chaque cas.

Si le terme benzol est plus couramment employé pour désigner ces différents produits, il est également habituel de les nommer benzines :

On aura ainsi :

la benzine brute,
la benzine rectifiée,

correspondant aux benzols vus précédemment.

Enfin un produit très employé, notamment dans les usages médicaux et pharmaceutiques, et même comme solvant, pour le dégraissage délicat, est désigné sous le terme de : benzine cristallisable. C'est là un produit très pur, ne contenant pratiquement que du benzène,

débarrassé de la majeure partie des impuretés, dont la plus tenace, le thiophène.

Cette benzine cristallisable, tirée des goudrons de houille, terme ultime du raffinage, n'atteint pas cependant la pureté du benzène obtenu par synthèse.

De plus, ce qui vient encore compliquer la question est l'abus que l'on fait couramment en désignant par « benzine » des produits tirés des pétroles, mais qui n'ont plus que des rapports chimiques lointains avec le benzène.

Les pétroles, suivant leur provenance, ont des compositions chimiques assez différentes. On les classe en trois grands groupes :

Les « pétroles d'Amérique », presque uniquement composés de carbures acycliques, donc sans rapports avec les carbures benzéniques.

Les « pétroles de Russie », composés en majeure partie de carbures cycliques du groupe des naphènes, donc se rapprochant plus du benzène. Ils ne contiennent cependant ni benzène, méthyl, diméthyl, triméthylbenzène et l'on n'en tire jamais ces produits.

Les « pétroles de Galicie » enfin ont une composition intermédiaire entre celle des deux groupes précédents.

Donc les pétroles ne contiennent pas de benzène ou carbures benzéniques vrais ; mais la confusion vient d'un abus de terme :

D'une part, dans certaines régions de France, notamment en Alsace, on a coutume de désigner l'essence ordinaire sous les noms de « benzine » ou « benzol ». Et, dans la langue allemande, on retrouve cette même

confusion : « bichtbenzin », et même « benzin », désignant couramment les essences de pétrole.

D'autre part, il est habituel de désigner, dans les usages industriels, les « éthers de pétrole » sous le nom de « benzine de pétrole », parce que les caractéristiques physiques de ces « éthers de pétrole » — température d'ébullition, pouvoir solvant, etc... — se rapprochent de celles des benzines vraies.

Mais chimiquement ces éthers de pétrole sont très différents des corps benzéniques. Ils sont tirés des pétroles d'Amérique, et ne contiennent donc que des carbures acycliques : voici, à titre indicatif, les différents carbures entrant dans leur composition :

Pentanes.
Diméthyléthylméthane.
Tetraéthylméthane.
Hexane.
Méthyldiéthylméthane.
Diméthyl-propyl-méthane.
Di-iso-propyl-méthane.
Tri méthyl-éthyl-méthane.

Ces produits dérivés des pétroles, ont cependant une toxicité sur les organes hémopoïétiques qui n'est pas négligeable.

Les dérivés des pétroles à base de carbures acycliques (pétrole d'Amérique) sont les moins toxiques. Leur toxicité est, pour M. Kohn-Abrest, dix fois moindre que celle des carbures benzéniques.

Les dérivés des pétroles à base de carbures cycliques (pétroles de Russie) sont déjà plus toxiques. Ces car-

bures sont du groupe des naphthènes, dont le cyclohexane est le terme le plus simple. Launoy et Lévy-Bruhl, après comparaison expérimentale, concluent à une toxicité trois fois moindre du cyclohexane par rapport au benzène, sur les organes hémopoïétiques.

Nous ne connaissons du reste aucun cas d'hémopathie nette relevant des essences de pétrole. Seul, Chambovet signale avoir examiné six femmes dont le travail journalier consistait à remplir des lampes avec de l'essence. Aucun cas d'hémopathie grave, mais quelques signes hémorragiques : métrorragies, liseré scorbutique des gencives. Pas de taches purpuriques. Il ne fait pas de numération globulaire, mais, sur des lames, note une agranulocytose variable, mais qui ne descend jamais au-dessous de 47 polys pour 100 leucocytes.

De tout ceci, nous concluerons :

1° Parmi les produits benzoliques, dont le benzène est la base, moins le produit est pur, plus il est toxique et dans l'ordre de toxicité croissante on aura donc :

benzène,
benzine cristallisable,
benzols ou benzines rectifiés et lavés,
benzols ou benzines rectifiés.

Benzols ou benzines commerciaux nécessitant du reste un examen dans chaque cas particulier, car leur composition est sujette à de grandes variations.

2° On ne peut ranger les « benzines de pétroles » ou les « essences de pétrole » parmi les produits benzoliques puisqu'elles ne contiennent pas de benzène.

Ce sont des corps de caractéristiques physiques et de composition chimique voisines, mais de toxicité moindre, variable suivant leur provenance. Ils n'ont jamais été responsables d'hémopathies, mais le pourraient sans doute à hautes doses.

ÉTIOLOGIE

Il existe différents modes possibles de pénétration du toxique dans l'organisme ; en fait c'est par inhalation des vapeurs de benzol diffusées dans l'air que le poison est absorbé.

Il nous faut cependant citer, non pas l'ingestion accidentelle massive de benzol, qui ne peut déterminer que des accidents aigus, d'ordre nerveux surtout, mais l'ingestion thérapeutique, utilisée parfois dans le traitement des leucémies, à doses peu élevées et répétées. Le benzène, quoique bien souvent mal toléré par le tube digestif, est parfaitement absorbé, et se montre ainsi un leucotoxique puissant, pouvant même dépasser le but si le traitement est mal surveillé, et alors être cause d'accidents graves.

L'absorption par voie cutanée semble également d'ordre tout à fait accessoire. S'il est vrai que des ouvriers contraints par leur profession à maintenir constamment les mains immergées dans le benzol peuvent ainsi absorber par voie transcutanée une petite quantité de toxique, l'atmosphère est dans ces circonstances très chargée de vapeurs de benzol et ils s'intoxiquent surtout par inhalation.

L'inhalation est en effet la voie d'absorption la plus courante.

Lehmann a mesuré que l'homme retenait 80 à 84 % du benzène contenu dans l'air inspiré.

C'est donc en travaillant journellement dans une atmosphère chargée de vapeurs de benzène que s'intoxiqueront les malades dont nous allons étudier les hémopathies.

L'on conçoit ainsi l'intérêt d'une excellente ventilation des ateliers où se manipule le benzène, surtout dans les parties basses, les vapeurs de benzène étant plus lourdes que l'air.

Enfin nous ne dirons qu'un mot des différentes professions exposant à cette intoxication. Elle touche ceux qui travaillent à la préparation des benzols et benzines et ceux qui emploient ces produits, en règle comme solvant : du caoutchouc (industrie des pneumatiques, des vêtements imperméables), des graisses (teinturiers, dégraisseurs), des résines (pour les vernis) de certains produits chimiques, tels le pyramidon.

LE SOL HÉMATIQUE

Causes prédisposantes.

Lorsque l'on étudie les circonstances d'apparition des hémopathies benzoliques, plusieurs points retiennent l'attention.

Il n'y a que des cas isolés. Dans le même atelier, tel ouvrier sera des accidents, tel autre ne souffrira aucunement de l'intoxication.

La date d'apparition de l'hémopathie est très variable. Parfois c'est rapidement, au bout de quelques semaines que se déclanchent les accidents. D'autres fois au contraire ils n'apparaissent qu'au bout d'une période de 10-15 années pendant laquelle les malades n'éprouvaient aucun trouble. Sans du reste que cette période de latence fasse présumer en rien du degré de gravité de l'affection.

Soumis à des intoxications benzoliques semblables, tel malade présentera une aleucie hémorragique, tel autre une anémie simple, tel autre enfin fera une leucémie.

L'importance de l'intoxication ne saurait être incriminée comme facteur déterminant de tel ou tel syndrome sanguin. Car, s'il est vrai que des doses toxi-

ques importantes donnent en règle générale des accidents aigus du type aleucie hémorragique grave, des doses toxiques moyennes ou faibles peuvent être responsables de toute la gamme des hémopathies.

Il y a donc certainement une prédisposition individuelle particulière qui incline chaque organisme vers un mode de réaction déterminé. C'est ce que M. P. Emile Weil a appelé le « sol hématique », que l'on retrouve dans les hémopathies post-auriques, arsénobenzoliques, radiothérapiques.

Cette variabilité individuelle de sensibilité et de réaction morbide à l'action du benzol a été retrouvée et démontrée expérimentalement chez l'animal par Policard et Bernheim, mais sans résultat quant au facteur déterminant ces différences de réaction.

Enfin, tous les auteurs sont d'accord pour admettre que chez l'homme il y a quelques facteurs prédisposants :

L'âge : plus les malades sont jeunes plus ils sont fragiles.

L'époque de la puberté semblant particulièrement favorable.

L'alcoolisme qui diminue la résistance de l'organisme.

Le sexe, la femme étant infiniment plus sensible que l'homme.

Cette fragilité particulière du système hémopoïétique de la femme n'est pas particulière à l'intoxication benzolique ; MM. P. Emile Weil et Bousser la retrouvent dans l'intoxication par les sels d'or ; MM. P. Emile

Weil et Isch Wall font remarquer que les accidents hémorragiques post-arsénobenzoliques sont plus fréquents et plus graves chez la femme, et ils notent à ce propos que la variole hémorragique est presque exclusivement féminine et que le botriocéphale ne détermine guère une anémie pernicieuse aplastique que dans le sexe féminin.

ÉTUDE CLINIQUE

Les hémopathies benzoliques se présentent sous les aspects les plus divers.

Nous voudrions les exposer en les classant suivant les différents syndromes hématologiques classiques.

Dans chaque chapitre, nous préférons donner une observation choisie parmi les plus typiques, qu'une description théorique et trop schématique des symptômes.

Nous allons d'abord étudier les syndromes hypoplasiques, suivis des travaux expérimentaux tendant à leur reproduction.

Nous étudierons ensuite les syndromes hyperplasiques, accompagnés de l'expérimentation, montrant ainsi que l'on a pu reproduire chez l'animal, avec du benzène pur, les différents types hémocliniques.

PURPURAS BENZOLIQUES

C'est sous la forme de purpuras toxiques que se présentent la plupart des accidents notés au cours de l'intoxication benzolique. Aussi commencerons-nous par leur description.

Le syndrome sanguin qui les caractérise, plus ou moins accentué, est cependant bien défini et remarquablement constant.

Leurs aspects cliniques ne dépendent que du degré de gravité de l'atteinte du système hémopoïétique. On peut les résumer en deux formes cliniques : purpuras bénins, où les troubles de la crase sanguine sont discrets, parfois même difficiles à mettre en évidence, l'anémie légère et légère leucopénie.

Purpuras graves, où les troubles de la crase sanguine sont alors très marqués, les hémorragies multiples et répétées, l'atteinte des éléments figurés du sang globale et profonde. Ces purpuras graves seraient du reste mieux définis par le terme de panmyélophtisie benzolique.

PURPURAS BÉNINS

Quoique fréquents, il n'en existe que peu de cas décrits avec quelques détails, ces syndromes légers conduisant rarement les malades à se faire examiner.

Cependant, dans le remarquable travail de Selling, nous trouvons une observation typique de purpura bénin.

A. N..., jeune fille de 14 ans.

Malade travaillant depuis 3 mois environ dans une salle de vernissage, salle où est manipulée une solution de gomme, résine et matière colorante dans du benzol commercial. Travail peu fatigant. Salle bien ventilée.

Admise au John Hopkins Hospital le 6 juillet 1909, se plaignant d'étourdissements et de douleurs gastriques.

Le début de ses troubles remontait à 2 mois environ. Ils consistaient en céphalée, anorexie accentuée, douleurs abdominales et vomissements.

Elle avait de plus présenté deux syncopes.

A l'examen, éruption de purpura assez discrète, état général excellent. Jamais elle ne présenta de symptômes alarmants.

Elle sortit de l'hôpital au bout de 6 jours.

Examens de sang :

Le 6 juillet :

Globules rouges.....	4.900.000
Hémoglobine.....	54
Globules blancs.....	4.400

Le 10 juillet :

Globules rouges.....	4.740.000
Hémoglobine.....	50
Globules blancs.....	5.800

„ Temps de coagulation 6' 1/2.

Rétraction du caillot diminuée.

„ Hématoblastes = 104.000

Après un examen des autres employés occupés dans cette salle de vernissage, Selling note :

« Deux hommes et deux femmes sont porteurs de quelques éléments purpuriques. Ils ne présentaient aucun autre symptôme. Leur sang montra un léger degré d'anémie et un nombre de globules blancs variant de 3 900 à 5.200 ce qui est subnormal ».

De nombreux auteurs notent des cas semblables de purpuras légers ayant guéri par le simple repos et la suppression de l'intoxication.

Nous voyons donc que ces purpuras bénins se traduisent en règle par une éruption d'éléments purpuriques, une anémie légère et une atteinte peu marquée des globules blancs.

Dans l'observation rapportée par Selling, il est regrettable que ne soit pas noté le rapport lymphocytaire, car nous savons que l'intoxication benzolique frappe souvent avec élection les granulocytes.

Les troubles de la crase sanguine sont également

très discrets. Nous aurions aimé trouver les résultats du temps de saignement et du signe du lacet qui auraient sans doute mieux mis en évidence ces troubles légers.

Enfin une chose nous a frappé dans cette observation parce qu'inhabituelle au cours de l'intoxication benzolique, c'est la faible valeur globulaire : 54 % d'hémoglobine pour 4.900.000 globules rouges.

Nous n'avons vu jusqu'ici que des purpuras à forme cutanée.

Mais dans d'autres cas, le syndrome hémorragique léger pourra se traduire : par des épistaxis, par des gingivorragies, par des métrorragies.

Toutes ces formes peuvent être du reste plus ou moins intriquées mais toujours on retrouvera le syndrome sanguin ébauché déjà indiqué : anémie légère, légère leucopénie et troubles discrets de la crase sanguine.

Nous rappellerons ici que Chambovet, examinant six femmes travaillant constamment dans une atmosphère chargée de vapeurs d'essence ordinaire, dont l'action sur le sang, quoique bien moins accentuée, est assez comparable dans ses manifestations cliniques, trouva chez elles : des métrorragies, des saignements des gencives, des ecchymoses cutanées.

En résumé, ces formes de purpura bénin paraissent très fréquentes

Elles devaient attirer l'attention, malgré leur peu de gravité, et commander la cessation de l'intoxication, car on les retrouve parfois dans les antécédents des malades faisant une forme grave, que nous allons maintenant étudier,

PURPURAS GRAVES

ou

panmyélophtisie benzolique.

C'est la forme la plus fréquente et la plus typique de l'intoxication benzolique. C'est à cette forme qu'appartiennent la majorité des observations publiées.

On peut en résumer assez schématiquement les différents symptômes :

a) Syndrome hémorragique caractérisé par :

Du purpura à pétéchie et des ecchymoses.

Des hémorragies muqueuses ; gingivorragie avec état scorbutique des lèvres ; épistaxis, métrorragies.

Parfois d'autres hémorragies plus rares : rétiniennes, pharyngées ; des hémoptysies même.

b) Une anémie grave ; pâleur accentuée des téguments et des muqueuses, fatigue intense, dyspnée, tachycardie, souffles cardio-vasculaires, œdèmes, fièvre.

c) Parfois un syndrome d'ictère hémolytique.

d) Parfois enfin il existe un léger syndrome neuro-anémique.

Hématologiquement on note que : les globules rouges sont très diminués (de 2.000.000 à 600.000), la valeur globulaire est très augmentée, l'anisocytose et la poïkilocytose restent faibles ; les globules blancs sont très diminués (de 4.000 à 140), diminution portant surtout sur les polynucléaires.

Les myélocytes sont rares.

Le temps de saignement et le temps de coagulation sont allongés.

Tel est succinctement esquissé le tableau de la pan-myélophthisie hémorragique benzolique.

Il est toujours identique et les différents cas ne diffèrent que par l'intensité des symptômes.

Car toutes les formes peuvent se rencontrer, depuis le syndrome hémorragique d'intensité moyenne (règles augmentées, quelques épistaxis, anémie moyenne et agranulocytose peu accentuée) jusqu'à la forme très grave, suraiguë pourrait-on dire.

Nous nous bornerons à donner ici une seule observation, celle que rapportent MM. Flandin et Roberti, forme mortelle, qui nous a semblé des plus typiques :

Mme P... Gabrielle, âgée de 27 ans, employée dans une usine d'automobiles, entre le 22 septembre 1921 à l'hôpital Saint-Louis, salle Gibert, pour un purpura hémorragique grave, ayant débuté environ 15 jours auparavant.

Rien à signaler dans ses antécédents ; règles normales, aucun signe d'hémophilie, aucune tendance à l'anémie.

Il est difficile de préciser exactement le début de la maladie actuelle.

Le 1^{er} septembre, sans cause apparente, serait survenue une poussée d'urticaire (?) qui aurait duré 5 jours.

Le 6 septembre, nausées, vomissements alimentaires et bilieux.

Le 9 septembre, métrorragie extrêmement abondante, surprenant la malade qui a eu à l'époque normale, ses dernières règles le 18 août.

A partir du 11 septembre rémission des symptômes généraux, mais persistance d'éléments purpuriques, de poussée nouvelle sur les membres inférieurs. L'amélioration est telle que la malade se lève et sort.

Le 14 septembre, céphalée, légère oppression, toux fréquente et brusquement, érachats sanglants répétés.

A partir de ce moment, s'installent successivement et rapidement des accidents de gravité croissante.

Le 16 septembre, grand frisson, fièvre, épistaxis, gingivorragie.

Les jours suivants, les hémorragies des muqueuses, les ecchymoses cutanées se développent de plus en plus, entraînant un état d'anémie progressif avec fièvre.

Le 22 septembre au soir, la malade entre à Saint Louis.

Le 23 septembre, nous trouvons une femme d'aspect inquiétant ; étendue dans son lit, d'une pâleur cireuse un peu teintée de jaune, les lèvres et les conjonctives exsangues, répondant avec peine aux questions, respirant superficiellement à un rythme accéléré, la malade, dont la feuille de température marque 40° donne l'impression à la fois d'une grande anémique et d'une grande infectée. La cause de l'anémie est facile à trouver : les téguments, sauf la face et le cou, sont mouchetés de pétéchies, lenticulaires pour la plupart et, de plus, des ecchy-

moses allant de la dimension d'une pièce de 5 francs à celle d'une main sont éparées sur les hanches, l'abdomen, la région lombaire ; le crachoir est rempli d'un sang très pâle venant des gencives et contient quelques crachats sanglants ; le mouchoir et les draps sont tachés de sang pâle et nous constatons la persistance d'une métrorragie qui date maintenant de 14 jours.

Le diagnostic de purpura hémorragique avec fièvre s'impose. Nous cherchons à en élucider la cause.

[L'examen viscéral fournit peu de renseignements ; le foie, qui débordé d'un travers de doigt le rebord des fausses côtes ne peut être considéré comme gros : la rate n'a pas de matité anormale ; on ne trouve rien aux poumons qu'un peu de congestion aux deux bases et une respiration superficielle et rapide, rien au cœur qu'une tachycardie à 140 (la tension est de 13 1/2-6 au Pachon).

Il n'y a aucun signe méningé et ce purpura ne s'accompagne pas d'arthropathies. Enfin nous ne trouvons aucun signe d'hémorragie intestinale ni rénale et le toucher vaginal ne révèle rien d'anormal.

Que va nous donner l'examen de sang ? L'hémoculture, ainsi que l'ensemencement d'une tache purpurique sont négatifs. Par contre, les épreuves suivantes nous donnent des résultats très importants :

Temps de coagulation (6 minutes).

Caillot irrétractile.

Temps de saignement : plus de 1 heure et demie.

Globules rouges.....	2.110.000
Hémoglobine.....	20 %
Globules blancs.....	1.680

Polys.....	3
Grands monos.....	3
Moyens monos.....	24
Lymphos.....	67
Eosinos.....	1
Myélos.....	2

Ni anisocytose, ni poikilocytose. La négativité des ensemencements et la leucopénie rendaient très probable l'hypothèse d'un purpura infectieux. L'inversion de la formule leucocytaire et la disparition presque complète des polys (3 %) nous orientèrent immédiatement vers l'idée d'une intoxication par la benzine dont notre enquête nous permit de retrouver les causes. Avant d'en rapporter les résultats, voyons comment évolua notre malade.

Le 24 septembre, l'état est sensiblement le même ; la température reste en plateau à 40° ; il y a un peu de submatité et de souffle à la base gauche. La malade se plaint de ne voir qu'à travers un brouillard. Le soir, épistaxis très violente qu'un double tamponnement n'arrête pas complètement.

Le 25 septembre, l'épistaxis dure encore, malgré l'injection de 40 cmc. de sérum antiméningococcique, de 20 cmc. d'hémostyl, d'un litre de sérum gélatiné.

Le 26 septembre, l'état est des plus inquiétants, nous faisons une transfusion intraveineuse, avec la technique nouvelle indiquée par nous. Après une amélioration passagère, les accidents reprennent leur cours, la température monte dans la nuit à 41°, le pouls à 160 et la malade meurt le 27 septembre à 2 heures.

Un dernier examen de sang, pratiqué le 26, donna les résultats suivants :

Temps de coagulation, 7 minutes.

Temps de saignement, plus d'une heure.

Globules rouges.....	774.000
Hémoglobine.....	10%
Globules blancs.....	1.160
Polys.....	2
Grands monos.....	9
Moyens monos.....	27
Lymphocytes.....	59
Grands leucocytes à noyaux déchiquetés..	3

Ni anisocytose, ni poikilocytose.

Autopsie.

Téguments pâles, décolorés avec ecchymoses éparses sur la moitié inférieure de l'abdomen, les fesses, les cuisses, les jambes de dimensions diverses, atteignant la paume de la main et piqueté purpurique sur la face antérieure des deux jambes.

Ecoulement de sérosité roussâtre par le nez et la bouche.

Incision : pannicule adipeux de 3 centimètres sur le thorax, 5 à 6 cm. sur l'abdomen. Les muscles thoraciques ont leur couleur rouge normale.

Le grand épiploon, très gras, est semé d'une piqueté hémorragique noirâtre ; il y a d'ailleurs des suffusions hémorragiques sur le péritoine, sur l'estomac, sur l'intestin, dont le contenu est sanglant.

Suffusions hémorragiques nombreuses sur la paroi ; contenu sanglant.

Dans les plèvres, quelques cuillerées de sérosité hémorragique.

Congestion des deux bases pulmonaires, surtout en arrière et à gauche

Péricarde graisseux.

Cœur : suffusions hémorragiques sur la paroi externe ; à la coupe il est pâle contenant des caillots fibrineux.

Foie : pâle, aspect gras 1750 gr,

Vésicule normale contenant une bile jaune clair.

Rate : 100 gr.

Rein droit : 150 gr., pâle dans son ensemble, avec vaisseaux de la couche corticale congestionnés et dilatés.

Rein gauche : 165 gr., moins congestionné.

L'examen microscopique montre.

Reins : structure paraissant complètement conservée, nulle part on ne trouve de lésions apparentes, les glomérules paraissent normaux, il n'y a pas d'hémorragie ni même de congestion péri-glomérulaire.

Rate : congestive et très hémorragique, hémorragies diffuses très nombreuses, récentes ou plus anciennes, disséminées dans tout le tissu splénique.

Les vaisseaux sont normaux, avec quelques très petits infiltrats péri-vasculaires ; ce n'est pas une rate infectieuse.

Foie : très peu de lésions ; pas de lésions d'infection.

En somme : ces organes ne présentent la structure ni du rein, ni de la rate, ni du foie infectieux ; sauf dans la rate où l'on trouve de nombreuses hémorragies diffuses les lésions sont minimales, il ne s'agit pas en particulier d'un foie cirrhotique sur lequel l'influence toxique du benzol se serait fait plus énergiquement sentir.

Moelle osseuse : très nombreux mononucléaires, moyens et lymphocytes, polynucléaires très rares ; myélocytes rarissimes et même discutables, pas d'éosinophiles.

« En résumé, continuent MM. Flandin et Roberti, nous avons

assisté à la fin de l'évolution d'une intoxication aiguë par le benzol, ayant eu comme caractères essentiels le purpura, les hémorragies, la fièvre, l'anémie aiguë avec leucopénie et disparition presque complète des polynucléaires.

Quelles ont été les causes de cette intoxication ?

La malade est entrée au début de juillet 1921 dans une usine d'automobiles et a été affectée à la réparation des chambres à air. Ce travail s'effectuait dans une petite pièce, sans aération dénommée, à cause de la température élevée qui y était maintenue « chambre chaude ». Dans cette « chambre chaude » travaillaient trois à quatre hommes et deux femmes. La malade manipulait constamment de la dissolution de caoutchouc dans du benzol ; les récipients ouverts remplis de benzol répandaient en outre en permanence des vapeurs toxiques dans la pièce.

L'action nocive des vapeurs est reconnue : à intervalles réguliers, les ouvriers sont autorisés à sortir pour respirer l'air libre ; la direction alloue aux hommes un litre, aux femmes un demi-litre de lait.

La malade, depuis le début de ce travail, fut atteinte de céphalée, de vertiges, même d'un véritable état ébriex qui se dissipait à l'air. Bien avant de quitter son travail, elle se plaignait d'une fatigue progressive et son entourage remarquait sa pâleur qui allait en augmentant. Le chef d'atelier, d'ailleurs, trois jours avant le début du purpura, l'avait désignée pour un travail en plein air.

Ce faisant, il cherchait sans doute à éviter un nouveau cas d'intoxication, car notre enquête nous a appris que des accidents avaient précédé celui de notre malade.

1° Six mois auparavant, une ouvrière avait présenté un syndrome de purpura hémorragique terminé par la mort ;

2° Deux mois et demi avant notre malade, une autre ouvrière aurait constaté quelques pétéchies sur ses membres inférieurs, le départ immédiat à la campagne l'aurait guérie ;

3° A la même époque que notre malade, un ouvrier aurait été atteint d'un purpura avec gingivorragie.

Voilà donc, en l'espace de six mois, quatre cas de purpura provoqués par le benzol dans la même usine ».

Cette observation rapportée par MM. Flandin et Roberti nous a semblé être une des plus typiques de cette forme de panmyélophtisie hémorragique.

De nombreux auteurs ont rapporté des cas absolument identiques : Santesson de Stockholm fait la première communication sur le sujet au Congrès de Moscou en 1897. Il présentait 9 cas de purpura hémorragique benzolique, dont 4 mortels, tous chez de jeunes femmes ; MM. Lenoir et Claude en rapportent un cas survenu chez un teinturier peu de mois après la communication de Santesson.

En 1911, Selling en observe 3 cas, dont 2 mortels chez des jeunes filles de 14 à 16 ans.

Puis les observations se multiplient. Citons celles de MM. Julien et Bonn, d'Ettinger, de MM. Faure-Beaulieu et Lévy-Bruhl, de Cremieu, de MM. Rohner, Balbridge et Haussmann, de MM. Laignel-Lavastine, Robert Lévy et Henri Desoille, etc...

Il ne servirait à rien d'envisager en détail toutes ces observations, tellement elles semblent calquées les unes sur les autres.

Nous voudrions seulement dégager de leur étude quelques enseignements :

La grande majorité de ces observations concernent de jeunes femmes.

Dans certains cas, les symptômes graves apparaissent brutalement alors que le sujet subissait de longue date l'intoxication benzolique sans présenter aucun trouble, ce qui amène à conclure qu'une intoxication, même bien supportée en apparence, peut cependant devenir dangereuse si elle est trop prolongée.

Notons enfin les particularités de certains cas.

Dans les observations que rapportent MM. Laignel-Lavastine, Robert Lévy et Henri Desoille, le tableau habituel était complété d'un léger syndrome neuro-anémique consistant en : vivacité des réflexes tendineux aux quatre membres, clonus du pied des deux côtés, mais sans signe de Babinski.

Chez la malade de MM. Faure-Beaulieu et Lévy-Bruhl on notait en plus un léger syndrome des fibres radiculaires longues des cordons postérieurs : diminution de la sensibilité osseuse au diapason, aux membres inférieurs, mais conservation de la sensibilité superficielle au tact, à la chaleur, à la piqure.

Pas d'altération du sens des attitudes.

La malade de MM. Faure-Beaulieu et Lévy-Bruhl, présentant des symptômes graves de purpura hémorragique évolua lentement vers la guérison, et ne conserva qu'un minimum de signes nerveux.

La malade de MM. Laignel-Lavastine, Robert Lévy

et Henri Desoille succomba malgré plusieurs transfusions.

A l'autopsie on ne releva aucune lésion apparente de la moelle. Les autres organes présentaient les modifications habituelles.

Au point de vue pronostic il est bien difficile de donner une règle.

Certaines formes ne donnent jamais l'impression de gravité; dès que les malades sont soustraits à l'intoxication les symptômes régressent spontanément, et le retour à la normale est particulièrement rapide et complet, surtout s'il est aidé de petites transfusions, d'extraits hépatiques, de fer.

D'autres formes, au contraire, donnent d'emblée l'impression que le système hémopoïétique a brusquement cédé au toxique. Il n'y a aucune amélioration après suppression de l'intoxication. L'état au contraire continue à s'aggraver.

Seules des transfusions massives et répétées peuvent sauver ces malades.

Mais bien souvent l'évolution est suraiguë comme le purpura fulminans, et toute intervention est vouée à l'échec.

ANÉMIES BENZOLIQUES

Dans d'autres cas, plus rares il est vrai, ce n'est plus la tendance hémorragique, mais l'anémie qui est au premier plan.

Ces formes n'en méritent pas moins une description et nous les étudierons en deux tableaux cliniques : l'anémie légère et l'anémie grave.

Anémie légère.

Les anémies légères semblent fréquentes parmi les ouvriers travaillant journellement dans une atmosphère chargée de vapeurs de benzol.

Mais leur traduction clinique est souvent fruste, d'autres fois nulle, aussi sont-elles peu connues.

Parfois tout à fait latentes, elles ne sont découvertes que par l'examen de sang systématique.

Citons un cas vu par M. P. Emile Weil.

Mlle K..., âgée de 24 ans (dont le sang a été examiné parce que son frère était en traitement pour anémie grave hyperchrome benzolique).

Travaille depuis 2 ans dans une usine de vêtements en caoutchouc où le benzol est utilisé comme solvant.

Ne se plaint d'aucun trouble.

Règles normales

Examen de sang :

Globules rouges.....	3.860.000
Hémoglobine.....	90
Globules blancs.....	4.000
Valeur globulaire.....	1.2
Polyneutros.....	67
Lymphos	1
Moyens monos.....	24
Grands monos.....	8

Donc anémie légère, latente avec augmentation de la valeur globulaire.

Dans d'autres cas, ces anémies légères se traduisent par un certain nombre de signes fonctionnels qui doivent attirer l'attention.

Delarue, examinant plusieurs ouvrières d'un établissement de Puteau où était employée au gommage des pneumatiques une solution de caoutchouc dans du benzol, note :

« Chez la plupart nous avons constaté des signes manifestes d'anémie : décoloration des téguments et des muqueuses, perte des forces, anorexie, dyspnée d'effort, palpitations, aménorrhée, souffles extra-cardiaques et souffles anémiques à l'auscultation des vaisseaux du cou ». Il ajoute : « Nous n'avons pas osé pousser plus loin nos investigations et étudier en particulier la formule sanguine de ces sujets. Nous aurions trouvé sans aucun doute les modifications habituelles aux anémies. »

Ces formes légères demanderaient à être recherchées systématiquement chez tous les ouvriers soumis

à l'intoxication benzolique, car, bénignes dans la règle, elles peuvent n'être que le prélude d'une forme grave.

Anémie grave hyperchrome benzolique.

C'est là une forme rare, car, comme nous l'avons vu la forme habituelle est l'aleucie hémorragique.

Cependant MM. P. Emile Weil et Lehmann en ont rapporté récemment une observation typique que voici :

K..., 26 ans, ouvrier en vêtements en caoutchouc, entre le 10 mai 1933 dans le service pour une grande faiblesse avec pâleur et anémie extrême.

Cet état a débuté il y a un mois environ et est allé en progressant. Un médecin consulté a prescrit, il y a 10 jours, des ampoules d'hépatol. Après cette médication l'examen de sang montrait :

Globules rouges.....	2.400.000
Hémoglobine.....	60
Valeur globulaire.....	1,24
Globules blancs.....	5.200
Polys.....	51
Eosinos.....	4
Basos.....	1
Monos.....	35
Grands monos.....	6
Myélos neutros.....	8
Myéloblastes.....	1

Rares hématies nucléées 1 %.

Anisocytose sans poïkilocytose.

Polychromatophilie.

Une seconde analyse montre le 2 mai les mêmes signes, sauf que les leucocytes sont tombés à 3.200.

Comme antécédents, rien à noter : pas de syphilis (Wassermann négatif), de paludisme, de tuberculose. Pas de parasites intestinaux. Pas d'antécédents hémorragiques. Parents bien portants.

Cet homme travaille depuis trois ans comme confectionneur de vêtements en caoutchouc, avec son frère et ses deux sœurs dans un atelier assez spacieux, mais il utilise constamment de la benzine.

Le diagnostic est porté sur ce commémoratif et l'absence de toute autre cause d'anémie.

A l'examen, sujet peu amaigri mais d'une pâleur blafarde des téguments et des muqueuses.

Xanthochromie des mains et des pieds.

Faiblesse musculaire extrême, grande fatiguabilité et dyspnée facile.

Ni vertiges, ni céphalée.

Poumons et cœur normaux. Pouls 80 ; T. A. 11-7 (Vaquez). Foie et rate normaux : pas d'adénopathie. Pas de troubles digestifs. L'appétit est conservé. Bonne digestion. Selles normales.

L'examen du suc gastrique montre à jeun une acidité totale de 0,15, avec absence d'acide chlorhydrique libre. La langue est normale, non décapillée.

Pas de troubles du système nerveux, réflexes tendineux et cutanés normaux, pas de dysesthésies, sensibilité normale ; pas de troubles moteurs.

Urines normales. Taille 1 m. 66. Poids 56 kgr.

Le 11 mai :

Globules rouges.....	1.860.000
Hémoglobine.....	65
Valeur globulaire.....	1,6
Globules blancs.....	3.000
Polys.....	50
Eosinos.....	4
Lymphos.....	5
Monos.....	26
Grands monos.....	15

Deux hématies nucléées pour 100 leucocytes.

Hématoblastes 60.000.

Anisocytose et macrocytose marquées.

Pas de déformation globulaire ni de basophilie.

Temps de saignement, 6 minutes.

Signe du lacet fortement positif.

Coagulation en 10 mintes *in vitro*.

Pas de rétraction du caillot.

L'examen du suc gastrique après ingestion d'histamine, montre au bout d'une demi-heure une acidité normale : acidité totale : 3 gr. 86; acide chlorhydrique libre : 3 gr. 80.

Le traitement prescrit consiste uniquement en l'injection quotidienne de 4 cmc. d'extrait de foie, avec des cachets de pepsine, maltine et pancréatine.

Le 20 mai :

Globules rouges.....	3.860.009
Hémoglobine.....	75
Valeur globulaire.....	0,97
Globules blancs.....	8.200
Polyos.....	68
Eosinos.....	3
Lymphos.....	2
Moyens monos.....	12
Grands monos.....	13
Métamyélos.....	2

Une hématie nucléée.

Hématoblastes 124.000.

Anisocytose.

Le sujet, moins pâle, a engraisé de 2 kgr.

Le 30 mai :

L'état du malade est bien meilleur. Recoloration des téguments et des muqueuses. Les forces reviennent. L'asthénie disparaît. Poids 59 kgr. 500.

Globules rouges.....	4.200.000
Hémoglobine.....	75
Valeur globulaire.....	0,9
Globules blancs.....	6.600
Polys.....	52
Eosinos.....	7
Basos.....	1
Lymphos.....	7
Moyens monos.....	18
Grands monos.....	12
Myélos neutros.....	2
Métamyélos.....	1
Hématoblastes.....	76.000

Anisocytose importante et anisochromie.

Le 10 juin :

L'amélioration se poursuit sans arrêt.

Globules rouges.....	4.460.000
Hémoglobiné.....	80
Valeur globulaire.....	0,83
Globules blancs.....	9.200
Pölys.....	70
Lymphos.....	1
Moyens monos.....	12
Grands monos.....	8
Métamyélos.....	2

Anisocytose légère.

Le 15 juin :

Le malade pèse 61 kgr. et se trouve en parfait état.

Globules rouges.....	5.200.000
Hémoglobine.....	90
Valeur globulaire.....	0,86
Globules blancs.....	8.600
Polys.....	68
Eosinios.....	9
Lymphos.....	2
Moyens monos.....	15
Grands monos.....	6
Hématoblastes.....	240.000

Son suc gastrique présente les mêmes caractères qu'au début. De même la coagulation reste retardée (17 minutes), le signe du lacet est fortement positif et le temps de saignement augmenté (11 minutes).

Cette observation est la seule que l'on connaisse.

Elle suffit cependant à nous montrer que l'intoxication par le benzol peut réaliser une anémie grave, à type birmerien avec grande hypoglobulie, hyperchromie et macrocytose, valeur globulaire très augmentée.

On note bien de légers troubles de la crase sanguine : temps de saignement augmenté (6 minutes) signe du lacet fortement positif, et une diminution importante des hématoblastes (60.000). Mais ces signes ne sont pas plus intenses que ceux observés dans l'anémie pernicieuse. Le malade n'a eu aucune hémorragie.

La note benzolique serait peut-être donnée par la

tendance agranulocytaire : 3.000 leucocytes avec 50 % de polynucléaires.

Mais dans l'ensemble la symptomatologie est celle d'un Biermer et elle a réagi comme tel aux extraits de foie. Cette anémie guérit en effet complètement en cinq semaines avec cette seule thérapeutique.

M. P. Emile Weil s'efforça de rechercher les causes pour lesquelles cet homme, seul de cette famille soumise à la même intoxication, avait fait cette anémie grave.

Ses quatre frères et sœurs et ses parents ne présentent aucune tare anémique ou hémorragique.

Il a été possible de pratiquer des examens de sang chez 1 frère et 2 sœurs de ce malade. On trouva ainsi de légères modifications sanguines ; le frère et une sœur sont légèrement leucopéniques, avec 64 % de polys seulement ; l'autre sœur est légèrement anémique. Nous rapportons du reste leurs examens de sang aux chapitres correspondants.

Tous ces frères et sœurs sont du même groupe sanguin (H).

Peut-être l'extrême faiblesse de la chlorhydrie, nulle à jeun, pouvait-elle expliquer, tout ou moins en partie, la susceptibilité de cet organisme à l'intoxication benzolique. Mais ce n'est là qu'une hypothèse.

C'est seulement par une étude physio-pathologique de cas semblables comme l'a fait M. P. Emile Weil, que l'on parviendra peut-être à découvrir les facteurs composants cet état de susceptibilité individuel bien particulier qu'est le « sol hématique ».

AGRANULOCYTOSE BENZOLIQUE

Une des caractéristiques les plus marquantes de l'intoxication benzolique est l'atteinte précoce, profonde, des globules blancs polynucléés.

Cette agranulocytose est en général associée à d'autres signes qui passent alors au premier plan, comme dans les purpuras et aleucies hémorragiques étudiés ci-dessus. L'agranulocytose n'a alors qu'une valeur diagnostique, étant presque la signature de l'intoxication benzolique professionnelle, si l'on a éliminé la possibilité d'une hémopathie thérapeutique, aurique, arsénobenzolique, radiothérapique.

Mais dans certains cas l'agranulocytose peut être le signe dominant, si elle n'est le seul.

Elle peut être latente, ou avoir une traduction clinique propre, dont l'ulcération bucco-pharyngée est sans doute la forme la plus habituelle.

AGRANULOCYTOSE LATENTE

On en connaît peu de cas, sans doute parce que l'on ne pratique pas d'examens de sang systématiques chez ceux qui utilisent le benzol.

Cependant M. P. Emile Weil a eu l'occasion d'examiner 2 employés travaillant dans une fabrique d'imperméables. Voici leur examen de sang :

Mlle K... Ch., 22 ans.

Travaillant depuis 2 ans à l'usine de vêtements en caoutchouc.

Globules rouges.....	5.750.000
Hémoglobine.....	90
Globules blancs.....	4.000
Valeur globulaire.....	0,78
Polynéutros.....	64
Lymphos.....	3
Moyens monos.....	18
Grands monos.....	19

M. K... Chil., 20 ans.

Travaillant depuis 3 ans à la même usine (frère de la précédente malade).

Globules rouges.....	5.440.000
Hémoglobine.....	95
Globules blancs.....	4.600
Valeur globulaire.....	0,85
Polyneutros.....	64
Lymphos.....	8
Moyens monos.....	20
Grands monos.....	7
Métamyélos.....	1

Ajoutons que ces malades n'accusaient absolument aucun trouble.

Newton rapporte l'histoire de trois chimistes américains qui s'exposèrent pendant 15 jours à l'intoxication par des vapeurs de benzine.

Un seul présenta des troubles fonctionnels : maux de tête, courbature, anorexie, amaigrissement, puis douleurs abdominales avec vomissements. Son sang montra un taux d'hématies normal avec 1.200 globules blancs.

Les deux autres, quoique non souffrants avaient un sang très modifié: anémie légère : 3.500.000 et 4.000.000 de globules rouges et leucopénie à 1.250 et 1.700 globules blancs.

Voici donc quelques faits d'agranulocytose latente. Il est vraisemblable qu'ils se montreraient très fréquents si on les recherchait systématiquement.

AGRANULOCYTOSE BENZOLIQUE ACCENTUÉE

Il n'existe pas d'observations d'agranulocytose benzolique pure.

Cependant nous voulons citer ici une observation rapportée par Oettinger, reprise par Delarue, où l'agranulocytose est cliniquement le symptôme dominant.

O. C..., 30 ans, profession : caoutchoutier.

Entré à l'hôpital le 6 novembre 1918 pour angine rebelle, fatigue et état fébrile.

Antécédents : réformé pour surdité à la suite d'une otite double survenue dans sa jeunesse.

A exercé avant la guerre le métier de fumiste.

Il entre en 1916 dans une usine, manufacture de vêtements caoutchoutés, où il est employé au gommage des étoffes.

A cette époque, l'odeur de benzine ne l'incommodait pas trop. Au bout de 8 mois il est placé à la préparation du tissu élastique pour l'aviation, dans un atelier où l'odeur de benzine est constante et très marquée. Il y reste 15 mois, de juillet 1917 jusqu'au 5 octobre 1918, date à laquelle il tombe malade.

Il avait commencé, dès le 9 mars, à se sentir fatigué ; il perdait l'appétit, pâlisait tous les jours et sentait ses forces s'en aller. Pendant chaque séance de travail, la benzine lui irritait

la gorge, il avait de la céphalée, qui disparaissait à la sortie de l'atelier, pour recommencer à la séance suivante. A partir du onzième mois, il présenta des troubles gastriques caractérisés par une brûlure épigastrique, surtout marquée à jeun de légers vomissements de mucosités noirâtres mais jamais de vomissements alimentaires ; ces troubles ont persisté jusqu'au moment où il dut quitter son travail le 5 octobre 1918, à la suite d'une grippe, dit-il, caractérisée par de la courbature, de la céphalée avec fièvre légère, n'ayant jamais dépassé 38-6. Cet état grippal aurait duré 15 jours.

A partir du 28 octobre, le malade a ressenti une douleur à la gorge, localisée au côté droit, qui l'empêche d'avaler les aliments solides, en rendant cet acte très douloureux. La fièvre reprend à cette époque et le malade entre à l'hôpital le 6 novembre.

Examen : malade pâle, décoloration marquée des téguments et des muqueuses.

On trouve sur l'amygdale droite, empiétant sur les 2 piliers, une grosse ulcération, peu douloureuse, arrondie, de l'étendue d'une pièce de 2 francs, à bords taillés à pic et à fond sphacelé ; elle s'accompagne d'un léger retentissement ganglionnaire à l'angle maxillaire droit.

Rien au cœur ni aux poumons ;

Foie normal ainsi que la rate ;

Wassermann négatif ;

Température à 38° en moyenne.

A partir du treizième jour, l'ulcération change d'aspect, la partie nécrosée s'élimine, les bords s'aplatissent et le malade est moins gêné pour avaler. La température reste légèrement fébrile.

Examen de sang à l'entrée :

Globules rouges.....	1.530.000
Globules blancs.....	2.100
Valeur globulaire.....	0,48
Hémoglobine	30 %
Polynucléaires.....	30
Lymphocytes.....	14
Grands monos.....	35
Eosinophyles.....	2
Globules rouges nucléés.....	6

Légère anisocytose et poikilocytose.

2 décembre. L'ulcération est complètement guérie, à sa place on voit une plaque de tissu cicatriciel blanchâtre ; le pilier postérieur est complètement détruit, l'antérieur très effacé.

Le malade conserve un peu de gêne à la déglutition. L'état général est très amélioré.

23 décembre. Le malade quitte l'hôpital, il conserve un aspect anémique très net.

Examen du sang à la sortie :

Globules rouges.....	3.160.000
Globules blancs.....	4.000
Valeur globulaire.....	0,83
Hémoglobine	53 %
Polynucléaires.....	73
Lymphocytes.....	7
Monos.....	12
Eosino.....	4
Myélocytes.....	0,5
Mastzellen.....	0,5
Transition.....	3

Delarue ajoute à propos de cette observation :

« Nous avons éliminé par tous les moyens d'investigation clinique à notre disposition les différentes causes capables de pro-

duire de semblables ulcérations : syphilis, tuberculose, cancer, irritation locale.

Nous restons donc en présence d'une lésion dont l'origine est indiscutable : c'est l'intoxication benzolée qui, directement ou indirectement a produit l'ulcération. »

Nous pensons qu'il s'agit là d'angine agranulocytaire typique et c'est pourquoi nous avons voulu rapporter ici cette observation, bien que l'agranulocytose fût dans ce cas accompagnée d'une anémie assez accentuée.

EXPÉRIMENTATION

Ayant terminé l'étude des différents syndromes relevant d'une action destructive du benzol sur les éléments figurés du sang et les organes hémopoïétiques, nous allons montrer que l'on a pu, depuis longtemps déjà, les reproduire chez l'animal avec du benzène pur.

Les premières expériences sur la toxicité du benzène sont très anciennes. Mais les premiers expérimentateurs ne virent que l'action sur le système nerveux.

Ce n'est qu'en 1897 que Sautesson de Stockholm, après l'observation de 9 cas de purpuras hémorragiques dans une fabrique de pneus de bicyclettes, s'efforça de reproduire chez le lapin les accidents notés en clinique. Il constate les troubles nerveux habituels et trouve à l'autopsie des hémorragies pulmonaires et gastro-intestinales.

En 1907, Sabrazès, L. Muratet et Pajaud reprennent cette étude sur divers animaux : lapins, cobayes, chiens, en les soumettant, les uns à des inhalations, d'autres à des injections sous cutanées de benzène pur.

Ils constatent que le benzène en inhalations provoque toute une série de troubles nerveux, mais associés à une anémie profonde. Le benzène en injections sous-cutanées suscite à échéances variables suivant les

doses : « Une anémie progressive avec des phénomènes de régénération, puis de dégénération de la série érythrocytaire ; une baisse des globules blancs ; une diminution des polynucléaires ; un état congestif des organes ; des altérations nécrosantes du foie ; enfin, des modifications du pancréas, des reins, des surrénales, des poumons, de la rate, de la moelle osseuse ».

Cette même année, Langlois et Desbouis mettent en valeur l'action polyglobulisante du benzène à faibles doses.

Une étude détaillée de l'action du benzène sur les organes hémopoïétiques est reprise par Selling en 1911. Ce dernier avait observé, dans le service du Dr Barker, au John Hopkins Hospital de Baltimore 3 cas, dont 2 mortels, de purpuras hémorragiques. Frappé par l'intensité de la leucopénie, avec inversion de la formule lymphocytaire, il cherche à la reproduire chez le lapin.

Il fait trois séries d'expériences :

1^o En injectant 9 animaux quotidiennement et en les sacrifiant, le premier au lendemain de la première injection, le dernier le lendemain de la neuvième injection ;

2^o En injectant 6 animaux à raison de 5 à 10 injections par jour. Ces animaux étant morts 2 à 5 jours après la dernière injection.

3^o Enfin, il injecte 6 animaux quotidiennement jusqu'à ce que le nombre de leucocytes soit tombé à 200-800 par millimètre cube, ce qui survenait au bout de 4 à 9 injections.

Notons que chaque injection, composée de benzène et d'huile d'olive à parties égales, faite dans le tissu sous-cutané, correspondait à une dose de 1 cmc. par kilogr. d'animal.

Il conclut de ces expériences :

1° Après une phase d'augmentation passagère des globules blancs, notée dans 1/3 des cas, il se produisait ensuite une leucolyse très marquée, constante et progressive, atteignant une réduction de 50 % le troisième jour, 75 % le quatrième et disparition à peu près complète des leucocytes, dans les heures qui précèdent la mort ;

2° L'étude de la variation de la formule lymphocytaire montre que la réduction des polynucléaires est beaucoup plus considérable que celle des mononucléaires. Dans un cas le nombre des polys tombait de 46 % à 1 %, tandis que celui des lymphos passait de 52 à 99 % ;

3° La réduction du nombre des hématies est beaucoup moins sensible. Elle atteignait 12 % en moyenne ;

4° Selling notait enfin une altération profonde des organes hémopoïétiques consistant en lésions dégénératives pouvant aller jusqu'à l'aplasie complète, mais avec tendance à la régénération spontanée dès que l'agent toxique cesse son action.

Le tissu myéloïde est plus lésé que le tissu lymphoïde. Dans la moelle, les formes les plus jeunes, myéloblastes et mégaloïdoplastes sont les moins affectés, les érythrocytes circulant sont relativement peu atteints. »

Ce travail de Selling, qui date de 1911, avait mis en lumière la majorité des faits constatés chez l'homme au cours des intoxications professionnelles.

C'est après ce travail révélant l'action leucopénique du benzène, que ce produit est préconisé dans le traitement des leucémies par V. Koranyi en 1912.

Puis de nombreux expérimentateurs reprennent et complètent ces travaux. Nous ne ferons qu'indiquer brièvement leurs conclusions.

A. Pappenheim et H. Hirschfeld notent qu'aux doses employées par Selling, le foie et le rein étaient lésés avant même que se manifeste l'action sur le sang.

Weiscoffen, Schwartz et Steenseaud en 1917 concluent que la leucopénie provoquée par le benzène est diphasique, le deuxième temps correspondant à la mise en jeu de leucolysines.

De nombreux auteurs : Camp et Baumgartner, Simons et Jones, Rusk, L. Herktem, Winternitz et Hirschfelden, White et Gammon, arrivent tous au résultat suivant : les animaux déleucocytés par le benzène sont bien moins résistants aux différentes injections. La production des anticorps est nettement diminuée.

Masatoshi Tatara fait un travail expérimental très complet sur l'action du benzène chez le lapin. Il note particulièrement la diminution du nombre des hémotoblastes et leurs modifications, sans parallélisme avec l'atteinte des hématies.

MM. Mauriac et Galiacy en 1923 remarquent qu'à très faibles doses le benzène ne modifie ni le nombre

des leucocytes, ni la fragilité leucocytaire. Mais il s'accumule et peut à la longue entraîner la mort.

Nous voyons donc que les différents expérimentateurs ont réalisé avec du benzène pur, chez l'animal, la plupart des altérations des organes hémopoïétiques observées au cours des intoxications professionnelles chroniques.

LEUCÉMIES BENZOLIQUES

Nous avons étudié l'action du benzol dans sa manifestation la plus courante : les syndromes de destruction du système hémopoïétique avec tous leurs aspects cliniques.

Nous allons voir maintenant que dans certains cas, rares il est vrai, le benzol pouvant être comparé en cela avec un autre agent leucotoxique, les rayons X, peut, non plus détruire mais exciter, irriter le système hémopoïétique, faisant ainsi apparaître des syndromes leucémiques aigus ou chroniques.

LEUCÉMIE AIGÜE

Nous voudrions d'abord rapporter ici l'observation publiée en 1928 par Delore et Borgomano, premier cas connu dans la littérature de leucémie aiguë benzoïque.

M..., âgé de 41 ans.

Entre le 14 juillet 1927, salle R. Lépine avec un syndrome de purpura hémorragique dû à une intoxication contractée dans une usine de produits pharmaceutiques de la banlieue lyonnaise où il est employé.

Il n'a aucun antécédent pathologique particulier ; non marié, il nie la spécificité, mais avoue un certain éthylisme (2 litres de vin par jour).

Depuis 15 ans, il est employé dans la même usine de produits chimiques ; depuis 5 ans il travaille dans un atelier d'essorage du pyramidon avec de la benzine. Notre malade ajoute que le travail dans cet atelier est dangereux ; ses camarades ne passent jamais plus d'un mois dans cet emploi.

En pleine santé apparente, il a été pris il y a un mois environ de douleurs à l'épigastre et dans l'hypocondre droit et il aurait eu quelques vomissements hémorragiques.

Le 1^{er} juillet il commence à présenter de la stomatite et à

cracher du sang. Le 5 juillet apparaissent des hémorragies sous-cutanées. Le 7 juillet il se fait porter malade.

A l'entrée on se trouve en présence d'un sujet très pâle, très abattu, dyspnéique, présentant un syndrome purpurique très complet. La peau est parsemée de pétéchies et d'ecchymoses très nombreuses. En outre quelques hématomes notamment à l'avant-bras gauche, infiltrent le tissu cellulaire sous-cutané.

La face est bouffie, le menton parsemé d'ecchymoses, la partie supérieure du cou est déformée par de grosses adénopathies sous-augulomaxillaires. La bouche est le siège d'une stomatite ulcéreuse et hémorragique intense, les gencives ulcérées et saignantes.

La muqueuse jugale et palatine est ecchymotique. Le malade rejette constamment une spume sanguinolente, l'haleine est très fétide.

Aux poumons et au cœur on ne note rien d'anormal. Le pouls est rapide, à 108, et régulier ; la tension artérielle est à 11-8.

Le foie déborde de trois travers de doigt, il est très douloureux ; on sent le pôle inférieur de la rate.

Le sujet est très abattu, prostré ; il se plaint d'une céphalée légère ; pas de raideur de la nuque, mais léger Kernig. Les réflexes tendineux et cutanés sont normaux.

L'examen des divers carrefours ganglionnaires montre des adénopathies multiples, sous forme de ganglions petits, durs, indolores, sans périadénite.

Depuis 3 jours la vue a baissé ; les réactions pupillaires sont conservées.

Les grosses articulations sont légèrement douloureuses.

Les urines sont franchement sanglantes, très diminuées.

La température est à 37°.

Des examens de sang (Dr Vincent) sont aussitôt pratiqués pour élucider l'origine de ce syndrome purpurique.

Coagulation retardée (20 minutes). Irrétractibilité du caillot.

Pas de sérum transsudé 24 heures après la prise de sang.

Dosage de l'hémoglobine (au Sahli) : 70 %.

Numération globulaire :

Globules rouges.....	3.147.000
Globules blancs.....	542.500
Lymphobastes.....	80
Myélocytes neutros.....	8
Myélo éosinos.....	2
Myélos basos.....	1
Polys neutros.....	6
Lymphos.....	3

De plus, on rencontre quelques globules rouges nucléés, normoblastes pour la plupart.

Le diagnostic de leucémie aiguë ne fait donc aucun doute; d'ailleurs, le tableau clinique et notamment la stomatite pseudo-scorbutique cadre complètement avec ce diagnostic.

Ponction lombaire à liquide limpide, sous tension (35 au Claude en position couchée).

Albumine : 0,20.

Cytologie : 60 éléments blancs par bande, à la cellule de Nageotte.

Hémoculture : négative (Dr Vincent). Le surlendemain l'état s'était considérablement aggravé : l'éruption purpurique est plus marquée encore, les ecchymoses plus nombreuses et plus larges à la face interne du bras droit, l'une d'elles a l'étendue de 2 travers de main. Les hématomes sont également plus nombreux ; ils sont localisés aux membres sous forme de nodules sous-cutanés de la grosseur d'une noisette.

L'état de la bouche est saisissant : les gencives fongueuses et saignantes sont par endroit le siège de sphacèle : le voile du palais est violacé et on y voit une ulcération nécrotique ; la base de la luette est entourée d'une zone sphacélique. L'haleine est très fétide.

Le malade est de plus en plus prostré ; par moments il s'agite angoissé, présentant de l'anhélation et une véritable soif d'air comme celle que l'on voit après les grandes hémorragies.

L'abdomen est tendu et douloureux. Il n'y a pas eu de selle depuis l'entrée. Les urines sont couleur jus de pruneaux ; l'hématurie est presque pure ; oligurie à 800 cmc.

La mort survient dans la matinée du 17 juillet avec une ascension thermique à 39°1.

Autopsie : Poumons très congestionnés, pas de signes de tuberculose. Au cœur rien à signaler, sauf de nombreuses hémorragies punctiformes sous le péricarde viscéral. La paroi interne de l'aorte a une teinte ecchymotique par suite de suffusions sous l'endartère. Léger épanchement péritonéal hémorragique.

Foie énorme présentant l'aspect du foie toxi-infectieux ; teinte ardoisée ; consistance mollassse. Le doigt s'y enfonce sans peine ; à la coupe, le parenchyme est décoloré, jaune clair ; on constate d'innombrables lacunes de désintégration dans ce foie dégénéré.

Péritoine viscéral congestionné.

Intestin légèrement météorisé.

Rate grosse, grisâtre, diffluente.

Les reins sont gros, blanchâtres, œdémateux, se décapsulant bien, leur coupe a une teinte jaunâtre, uniforme au milieu de laquelle on a peine à reconnaître les pyramides : les bassinets sont remplis de sang.

L'ouverture du crâne montre la pie-mère très congestionnée.

Le lobe frontal gauche est le siège d'un foyer hémorragique de la grosseur d'un œuf, ayant l'aspect d'un ramollissement de couleur jaunâtre. Le reste des deux hémisphères est parsemé de très nombreux foyers hémorragiques siégeant aussi bien dans la substance blanche que dans la substance grise ; certains ont la grosseur d'une noisette et même d'une noix.

Delore et Borgomano se croient autorisés à rattacher cette leucémie à l'intoxication benzénique car, disent ils :

« Plusieurs accidents étaient déjà survenus dans la salle où travaillait le malade, un de ses collègues avait été pris d'épistaxis graves à répétition ; un autre mort avec un syndrome d'anémie grave et de purpura hémorragique. Ce danger d'intoxication benzénique était connu dans cet atelier et les ouvriers qui y étaient affectés étaient changés de service au bout de quelques semaines ; nous ne savons pour quelles raisons seul notre malade y demeurait depuis 5 années ».

LEUCÉMIE CHRONIQUE

M. P. Emile Weil a rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux, le 5 février 1932, une observation de leucémie chronique dont l'origine benzolique semble indubitable.

Voici cette observation :

G..., 62 ans, caoutchoutière, entre dans le service le 13 novembre 1930, pour grande fatigue et anémie. Cet état a débuté il y a deux ans environ et a été en s'aggravant, obligeant la malade à cesser son travail. Le début aurait été marqué par une jaunisse, dont on ne put préciser la cause, mais qui ne s'accompagna pas de douleurs du foie. Il y a eu une phlébite de la jambe droite sans cause apparente qui nécessita un mois d'alitement.

La fatigue, l'asthénie, l'essoufflement ont été en augmentant ; en outre, la malade souffre de son estomac, a maigri de 10 kilogrammes, ne mangeant plus.

Etat actuel. — Malade pâle, jaunâtre, bouffie de figure. L'abdomen est un peu ballonné, sans circulation collatérale, ni ascite. Le foie est gros, non déformé, indolore, arrivant à la ligne ombilicale. La rate, volumineuse, arrive en bas à la ligne ombilicale, en dedans, à 2 centimètres de la ligne médiane. Elle est ferme, non dure. Aucune adénopathie. Cœur normal. Pouls : 110 ; tension artérielle : 16-6. Rien dans les urines. Poumons normaux. L'examen radiologique ne révèle rien d'anormal. Système nerveux normal. Wassermann négatif.

Examen du sang : Grande anémie aplastique : G. R. : 1.080.000; Hém. : 30, V. G. : 1,5. Pas d'anisocytose ; pas de polychromatophilie, de poikilocytose ; aucune hématie nucléée
Hématoblastes : 30.000.

G. B. : 25.900 ; Polys : 60 ; Lymphos : 0,2 ; Moyens monos : 32 ; Grands monos : 2 ; Myélos neutros : 4.

Donath et Landsteiner négatifs. Pas d'hémolysines. Résistance globulaire : début de l'hémolyse : 0,36 ; fin : 0,24.

Le diagnostic est ici très difficile : on a affaire à une splénomégalie avec anémie grave de type aplastique dont la nature ne se révélera que plus tard. Pour l'expliquer, on trouve deux faits dans les antécédents. Pendant la guerre, elle aurait subi à l'hôpital Saint-Louis un traitement arsénobenzolique pendant deux mois pour des lésions cutanées. Depuis, aucune éruption nouvelle, aucun autre traitement, et le Wassermann est négatif. L'autre fait est plus important : cette femme a travaillé, jusqu'au moment de tomber malade, dans un atelier de caoutchouc et a manié pendant 15 ans de la benzine dont elle respirait les vapeurs. Jamais d'ailleurs elle ne s'est alitée pendant tout ce temps.

Le 19 novembre, transfusion de 300 cmc. sans incident. Elle absorbe 250 gr. de foie cru par jour.

Le 25 novembre, G. R. : 1.200.000 ; Hém. : 30 ; V. G. : 1,6 ; G. B. : 21.600 ; Polys : 45 ; Métamyélos : 10 ; Myélos neutros : 8 ; Promyélos : 2 ; Myélos basos : 6 ; Lymphos : 3 ; Monos : 12 ; Grands monos : 14.

Le 28 novembre, G. R. : 1.650.000 ; Hém. : 120.000 ; G. B. : 68.000 ; Poly. : 21 ; Lymphos : 10 ; Moyens monos : 23 ; Grands monos : 78 ; Myélos neutros : 22 ; Myélos basos : 1 ; Métamyélos : 12 ; Cellules de Turk : 1 ; Cellules indifférenciées : 2.

Cet examen du sang fait porter le diagnostic de leucémie myélogène qui ne s'est extériorisée que tardivement et prescrire un traitement radiothérapique léger.

Celui-ci ne donne pas grande amélioration, après trois séances.

Le 14 décembre, G. R. : 1.400.000 ; Hém. : 40 ; V. G. : 1,4 ; G. B. : 16.200 ; Polys : 63 ; Métamyélos : 20 ; Myélos neutros : 5 ; Myélos basos : 1 ; Lympho : 1 ; Moyens monos : 10. La rate ne diminue pas de volume. Même examen hématologique le 20 décembre.

Le 25 décembre, transfusion de 250 cmc. suivie d'un léger frisson et sans amélioration.

Le 30 décembre, G. R. : 1.280.000 ; Hém. : 35 ; V. G. : 1,2 ; G. B. : 7.800 ; Polys : 67 ; Eos. : 2 ; Moyens monos : 20 ; Grands monos : 7 ; Myélos neutros : 4.

On essaie, en plus du traitement de Whipple, des injections de novarsénobenzol à la dose de 15 centigrammes ; elles sont mal supportées.

Le 5 janvier, G. R. : 1.240.000 ; Hém. : 40 ; V. G. : 1,6 ; G. B. : 5.600 ; Polys et métamyélos : 81 ; Moyens monos : 9 ; Lymphos : 9 ; Myélos neutros : 1.

La malade, de plus en plus faible, est jaunâtre, s'alimente mal, vomit. Quelques râles aux bases pulmonaires. Œdèmes des membres inférieurs. Malgré neuf séances de rayons, la rate a augmenté de volume.

Le 13 janvier, G. R. : 1.060.000 ; Hém. : 30 ; V. G. : 1,5 ; G. B. : 21.208 ; Polys : 92 ; Eos. : 2 ; Lymphos : 3 ; Monos : 1 ; Myélos neutros : 2.

La malade continue à s'affaiblir, vomit tout aliment et meurt le 16 janvier.

AUTOPSIE. — La rate, volumineuse, non déformée, pèse

670 grammes. Capsule épaissie blanchâtre. La consistance de l'organe est normale. Le foie, d'aspect muscade, semble gras. Il pèse 1.650 grammes. Pas d'adénopathies. Rien de notable dans les différents viscères : pas de tuberculose.

L'examen microscopique de la rate et de la moelle osseuse montre, de façon indéniable des lésions de leucémie myélogène.

La moelle osseuse est formée par une nappe continue de cellules occupant les mailles d'un réticulum bien net. Ces cellules sont à peu près uniquement des globules blancs, car on ne trouve presque pas de globules rouges nucléés ou non. Ces leucocytes sont pour la plupart de grands monos, à gros noyaux vésiculeux, clairs, avec nucléoles et peu de protoplasma non granuleux, colorés par les couleurs basiques. Plus rares sont les myélocytes granuleux neutrophiles et les éosinophiles sont exceptionnels. Par contre, grande quantité de mégacaryocytes, très polymorphes d'aspect, de volume et de noyaux.

La rate a perdu sa structure normale : on retrouve la capsule épaissie, les vaisseaux, mais autour de ceux-ci c'est à peine si on peut deviner des traces de follicules de Malpighi. La pulpe est uniformément constituée par une nappe cellulaire, et on ne retrouve plus les cordons de Billroth et les sinus veineux. Elle est formée par ces mêmes cellules mononucléées de type embryonnaire, de rares myélocytes neutrophiles, de rares mégacaryocytes, entourées d'un réticulum net.

Dans le rein et dans le foie, pas de myélomes. Le foie, très malade, est atteint d'une importante dégénérescence graisseuse.

M. P. Emile Weil ajoutait :

« En résumé, cette malade présenta un cas de leucé-

mie assez anormale d'aspect et d'évolution : la leucémie myélogène resta en effet la plupart du temps aleucémique, l'hyperleucocytose bigarrée n'ayant été nette que de façon passagère ; elle fut d'autre part accompagnée ou compliquée d'anémie pernicieuse aplastique. Toutefois, l'anatomie pathologique et l'autopsie montrent que le diagnostic de leucémie myélogène est indiscutable, avec une transformation terminale en leucémie aiguë embryonnaire. La transformation totale de la moelle osseuse en tissu leucopoïétique explique d'ailleurs la réalisation de l'anémie pernicieuse par anhématopoïèse.

Ce que cette observation offre de particulièrement intéressant, c'est qu'il semble possible d'attribuer dans ce cas une étiologie au processus leucémique. Laissant de côté la syphilis non démontrée chez cette malade, nous rendons responsable de la leucémie myélogène l'intoxication benzolique qu'a subie cette femme de façon lente et prolongée. Elle a en effet travaillé pendant quinze ans dans un atelier de fabrication de caoutchouc et a respiré journellement pendant tout ce temps des vapeurs de benzine. Cependant, elle a pu continuer son métier sans être malade, sans faire d'anémie aiguë ou chronique, sans état hémorragique. Ce sont là phénomènes assez souvent signalés dans l'intoxication benzolique ; puis, elle fut obligée de s'arrêter, pour un grand état de faiblesse et d'anémie qui la conduisit en deux ans à la mort. Il est probable que l'intoxication benzolique doit être rendue responsable à la fois de l'anémie aplastique et de la

leucémie myélogène, transformée finalement en leucémie embryonnaire. »

Voici donc deux observations de leucémies, l'une aiguë, l'autre chronique, qui sont manifestement d'origine benzolique.

Deux autres cas de leucémies benzoliques auraient été observés :

L'un par Martland : leucémie gastro-intestinale sans tableau leucémique du sang, chez un homme mort d'intoxication benzolique.

L'autre par Alice Hamilton, paru dans les *Archives of Pathology of Chicago*, revue absolument introuvable à Paris.

Quoi qu'il en soit, la multiplication des observations n'aurait ici aucun intérêt. Le fait que deux cas de leucémie soient survenus chez des sujets manifestement intoxiqués par le benzol suffit à entraîner notre conviction, surtout que, comme nous allons le voir, l'expérimentation est parvenue à obtenir chez la souris blanche, une proportion que l'on peut dire très importante, de syndromes leucémiques, à l'aide d'injections de benzène pur.

EXPÉRIMENTATION

Plusieurs auteurs avaient déjà noté l'action excitante du benzol sur la leucopoïèse, à faibles doses, en particulier Pappenheim, Mosatoshi Tatara, Hultgren.

Borgamano, après la publication de l'observation de leucémie aiguë qu'il rapporta avec Delore, essaya de reproduire chez l'animal des syndromes leucémiques. Il partait du principe qu'il fallait de très faibles doses. Mais il n'obtint aucun résultat, les doses de 1/25 à 1/200 de cmc. par injection qu'il utilisait semblent vraiment trop faibles.

Cependant, G. O. Lignac est parvenu à déterminer chez la souris des syndromes leucémiques nets et avec une fréquence telle que leur origine benzolique paraît indubitable.

Dans une première série d'expériences, cet expérimentateur faisait des injections tri-hebdomadaires, à la dose de 0,003 de benzol par injection. Dans cette série d'expériences, qui portait sur 26 souris, il obtint, non de la leucémie, mais, chez deux animaux, une hyperplasie folliculaire de la rate, avec diminution du tissu lymphoïde. Seulement, il perdit presque tous les animaux par infection ou atrophie d'organes.

Dans un second cycle d'expériences, il diminua la dose et obtint alors des résultats concluants.

Ces recherches, d'abord publiées dans le *Krankheitsforschung* de Leipzig, il les reprend dans un article récent paru dans le *Klinische Wochenschrift*.

Voici ce qu'il dit :

« Depuis la publication de mes premières expériences, des observations de cas humains de leucémie benzoïque ont été publiées par Delore et Borgomano, Martland, Alice Hamilton et P. Emile Weil.

La difficulté de ce genre d'expérimentation réside surtout dans la recherche de la dose.

La deuxième série d'expériences a été faite sur 54 souris adultes : 28 mâles et 28 femelles.

La dose par injection était de 0,001cmc. de benzol, débarrassé du tiophène, dissous dans 1 cmc. d'huile d'olive. On pratiquait une injection par semaine, injections suspendues dès que des signes d'intoxication aiguë apparaissaient.

Des examens, anatomique, biologique et bactériologique complets, du foie, de la rate, du sang, du cœur, étaient pratiqués à la mort.

En outre on faisait une transplantation homoïoplastique.

Dans cette série, neuf souris furent exclues après examen bactériologique, parce qu'on trouva après leur mort des staphylocoques, du colibacille ou des bactéries de décomposition.

En outre :

12 souris périrent par atrophie d'organes, en particulier de la rate.

Chez ces animaux, le nombre des injections fut de 17 à 22.

Enfin, perte de 21 souris, malgré toutes les précautions prises (9 par infection, 12 par atrophie).

Parmi les 33 restantes, 2 animaux, un mâle et une femelle doivent être retenus à cause de la formation de foyers lymphatiques multiples dans tous les organes, qui présentaient une hyperplasie folliculaire du plus haut degré.

Chez ces deux animaux, absence de lymphémie dans le sang périphérique.

Huit autres souris de cette série méritent des détails : Les 3 premières meurent dans un état de dyspnée grave relevant d'une « tumeur du médiastin ».

a) L'examen histologique et anatomique montre que la souris n° 6 mourut d'une « leucémie lymphoblastique », avec « formation de tumeurs » intra-thoraco-médiastinales et de lymphémie.

b) Les souris n° 54 et 27 moururent de « lymphoblastome infiltrant aleucémique », avec siège intra-thoracique, mais dans le second cas, tumeurs méésentériques en plus.

En somme, les différences entre ces trois animaux sont minimales.

Les souris 12 et 51 moururent de « leucémie à Matzellen ».

La souris 12 ne présenta aucun signe de leucémie, même peu de temps avant sa mort.

L'autre, par contre, en présenta.

La leucémie à Matzellen, autant que je sache, n'a pas encore été décrite chez la souris. Le pullulement des Matzellens était surtout marqué dans la rate, mais on en trouvait aussi dans le foie, les poumons, la moelle des os, et moins dans les glandes lymphatiques.

Les trois dernières souris (9-33-19) ont succombé à une « leucémie myéloïde ».

Les souris 9 et 19 moururent d'une myélose aleucémique.

La souris 33 d'une leucémie à myéloéosinophiles, avec myélémie.

Dans le sang périphérique de cette souris on trouva plusieurs formes intermédiaires entre les myélocytes et les éosinophiles à noyau annelé. Ce sont là des cellules que l'on ne trouve normalement que dans la moelle osseuse de la souris et dont l'évolution a été interprétée par Jaffé.

Il y a lieu de remarquer encore qu'on n'a pu trouver chez cette souris ni vers, ni parasites intestinaux (*tænia Crassicolis*).

Les résultats des essais de transplantation des souris 31, 12, 9, seront décrits ailleurs en détail.

	Nombre d'injections	Temps séparant la dernière injection de la mort	Temps écoulé entre la première injection et la mort
1 ♀ souris 6	17	1 semaine	4 mois
2 ♀ — 34	19	1 mois	6 mois
3 ♂ — 27	19	2 —	7 —
4 ♀ — 12	19	2 —	8 —
5 ♂ — 51	20	3 —	9 —
6 ♂ — 9	20	2 —	10 —
7 ♂ — 33	21	1 —	10 mois $\frac{1}{2}$
8 ♂ — 19	20	2 mois $\frac{1}{2}$	11 —

Pour nous résumer :

- 1° La souris n° 6 meurt de « leucémie lymphoblastique » avec lymphadénie.
- 2° La souris 54, de lymphosarcomatose.
- 3° La souris 27, de lymphoblastome infiltrant aleucémique mais avec localisations plus étendues que la précédente.
- 4° La souris 12 meurt de leucémie à Matzellen, sans signes sanguins de leucémie.
- 5° La souris 51 meurt de leucémie à Matzellen, mais avec signes sanguins de leucémie.
- 6° La souris 9 meurt de myélose aleucémique.
- 7° La souris 33 meurt de leucémie myéloïde à éosinophiles, avec sang de formule leucémique.
- 8° La souris 19 meurt de myélose aleucémique.

Donc, sur 54 souris, 9 ont succombé à une leucémie ou à un lymphoblastome infiltrant aleucémique.

Ces résultats pour les animaux de notre élevage ne peuvent pas être attribués à une coïncidence, due au hasard, avec de la « leucémie spontanée », car, parmi

les 1.465 souris mortes de mort naturelle au cours de ces neuf dernières années, et toujours autopsiées, on a jamais trouvé de leucémie ou de maladie apparentée.

Donc, il y a connexion certaine entre benzol, et leucémie ou lymphoblastome.

La signification du benzol comme facteur déterminant de la leucémie paraît à peine contestable.

Les constatations faites à l'autopsie conduisent donc à admettre que chez les 8 souris blanches, il existait en fait une leucémie, c'est-à-dire une affection indépendante, caractérisée par une hyperplasie des tissus hémopoïétiques.

Affection indépendante, autrement dit non immédiatement conditionnée par le benzol, puisque chez 7 des 8 souris, les modifications continuèrent sans interruption jusqu'à la mort, après arrêt des injections, alors qu'aucune infection n'était décelable. Ceci démontre leur indépendance acquise vis-à-vis du benzol.

Ces essais, et les observations de leucémie humaine, prouvent que les ouvriers manipulant le benzol, abstraction faite d'autres risques au cours des intoxications massives, doivent également être protégés au point de vue leucémie, contre de petites quantités de benzol ».

Nous ne pouvons que souscrire aux conclusions de M. Lignac, dont le travail est vraiment un succès étonnant. Cependant nous pensons, comme nous l'avons déjà noté, que dire : de fortes doses engendrent des formes destructives ; de faibles doses, des formes

hyperplasiques, est par trop absolu, et, si la première proposition nous semble exacte, nous croyons que de faibles doses peuvent aussi bien réaliser des formes destructives que des formes hyperplasiques : c'est uniquement une question de « sol hémétique ».

LE BENZÈNE EN THÉRAPEUTIQUE

Sans insister sur le traitement des leucémies par le benzène, ce qui sortirait de notre sujet, nous voudrions simplement signaler ici les accidents possibles au cours de cette thérapeutique, et relevant de l'action du benzène sur le système hémopoïétique.

On sait que cette méthode thérapeutique préconisée d'abord par V. Karaniy, reprise et étudiée par de nombreux auteurs : Neumann, Stanislas Klein, Franco et Moraes, Pereira, Aubertin et Parvu, Vaquez et Yacoel, Sabrazès, etc., a donné parfois d'excellents résultats.

Le benzène est administré par la bouche aux doses moyennes journalières de 1 à 2 grammes. Mais cette médication n'est pas exempte de dangers : d'une part elle est souvent mal supportée par le tube digestif, d'autre part et surtout elle nécessite une surveillance toute particulière car elle peut dépasser le but et causer des accidents redoutables.

En effet, Spiegler, Türk, et d'autres auteurs ont rapporté des cas d'apparition de purpura hémorragique mortel. Aussi ne devra-t-on pas pousser la médication, qu'il sera nécessaire de surveiller par des examens de sang hebdomadaires.

De plus, au moindre symptôme hémorragique, ne serait-ce que quelques taches de purpura, il faut interrompre.

Enfin, Stanislas Klein signale un cas de leucémie chronique ayant pris l'allure d'une leucémie aiguë à myéloblastes, rapidement mortelle, après médication par le benzène.

Ces faits montrent combien il faut être prudent dans le maniement difficile du benzène en thérapeutique. Aussi, bien qu'ayant donné parfois d'excellents résultats, le benzène n'a pas détroné l'emploi plus commode de la radiothérapie par le traitement des leucémies.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Cette revue d'ensemble des hémopathies benzoliques nous montre combien sont multiples et variés les accidents sanguins provoqués par le benzène.

Quoique ayant déjà maintes fois attiré l'attention sur ce fait, il nous semble intéressant de rappeler la parfaite similitude d'action du benzène et des autres hémotoxiques : sels d'or, arsenobenzols, rayons X et sels radioactifs.

Tout ce qui a été vu dans les intoxications auriques et arsenobenzoliques : purpuras hémorragiques, agranulocytose, se retrouve parmi les hémopathies benzoliques.

Quant aux accidents causés par les rayons X et les sels radioactifs, ils sont tellement superposables à ceux relevant du benzol, que tout ce qui a été dit à leur sujet peut s'appliquer sans aucune modification aux accidents benzoliques, notamment en ce qui concerne « le sol hématique » et les deux modes d'action opposés suivant les cas : action destructive des éléments figurés du sang le plus souvent, mais possibilité, dans certains cas rares, d'action excito formatrice.

On avait fondé de grands espoirs sur le traitement des leucémies par le benzol. Il serait évidemment très

pratique s'il était mieux supporté par le tube digestif et surtout s'il ne nécessitait une surveillance aussi minutieuse.

Et nous avons vu que parfois, malgré les précautions, peuvent survenir des accidents graves. Il ne faut pas oublier enfin que le benzol n'est pas uniquement un hémotoxique, mais qu'il peut léser profondément, parfois de façon précoce, le foie, les reins, la rate, les surrénales. Aussi reste-t-il dans l'ensemble d'un emploi moins commode et plus dangereux que les rayons X et les sels radioactifs.

Enfin, quelques notions pratiques, quant à la prophylaxie des hémopathies benzoliques ressortent de cette étude :

Il serait évidemment idéal de supprimer la possibilité d'intoxication. Une étude approfondie de chaque cas particulier permettrait peut-être de pratiquer certaines opérations en vase clos, évitant ainsi la diffusion des vapeurs de benzène. Sinon, il semble qu'une ventilation basse bien établie suffise à éviter les accidents.

Lorsqu'il y aura impossibilité absolue de soustraire les ouvriers aux vapeurs toxiques, un règlement devrait exiger des visites médicales régulières, avec examens de sang systématiques, comme cela se fait pour le personnel hospitalier soumis à l'influence des rayons X.

Rappelons ici l'importance des formes frustes : anémie légère, purpuras bénins, agranulocytose latente, dont l'apparition devrait commander l'interruption du travail.

Enfin, nous avons vu la possibilité d'une longue période de latence avant l'éclosion brusque d'accidents aigus, comme s'il y avait eu accumulation. Il semble donc également nécessaire de ne pas prolonger une intoxication, même parfaitement supportée en apparence, et d'établir un roulement pour le personnel des ateliers où se répandent les vapeurs de benzol.

CONCLUSIONS

De cette étude d'ensemble des « hémopathies benzoliques » nous voudrions essayer de dégager quelques points essentiels :

1° Les produits benzoliques sont tous dérivés des goudrons de houille, par distillation et raffinage.

Le benzène est un corps pur, chimiquement défini, avec lequel on a pu reproduire expérimentalement chez l'animal la majorité des syndromes hémocliniques que l'on observe chez l'homme au cours des intoxications professionnelles avec les produits benzoliques.

Ces produits benzoliques dont le benzène est la base, contiennent en outre des impuretés, dont l'action toxique, loin d'être négligeable, vient au contraire s'ajouter à celle du benzène.

Dans chaque cas d'intoxication il sera nécessaire de faire un examen chimique du produit, car les produits benzoliques n'ont pas de caractéristiques nettement définies chimiquement et sont donc sujets à de grandes variations.

2° On ne peut ranger les « benzines de pétrole » ou les « essences de pétrole » parmi les produits benzoliques puisqu'elles ne contiennent pas de benzène.

Ce sont des corps de composition chimique et de caractéristiques physiques voisines, mais de toxicité moindre, variable d'ailleurs suivant leur provenance.

Ils n'ont jamais été responsables d'hémopathies, mais le pourraient sans doute à hautes doses.

3° C'est par inhalation que le toxique pénètre dans l'organisme. On conçoit donc l'intérêt du dépistage des vapeurs de benzène, et de leur suppression par une excellente ventilation (des parties basses surtout, les vapeurs de benzène étant plus lourdes que l'air), ou par tout autre procédé.

4° La résistance à l'intoxication et le mode de réaction des organes hémopoïétiques est uniquement conditionné par une prédisposition individuelle particulière, le « sol hématique ».

5° Une intoxication intense et prolongée donne de préférence une panmyélophthisie hémorragique grave. Mais une intoxication à doses moyennes ou faibles peut engendrer aussi bien des formes destructives légères ou graves, que des syndromes hyperplasiques.

6° Les sujets jeunes, les femmes, ou les sujets tarés par l'alcoolisme sont particulièrement sensibles à l'intoxication benzolique.

7° Cliniquement, l'intoxication par le benzol peut se traduire par des syndromes hémocliniques très divers :

a) Soit des syndromes destructifs des éléments

figurés du sang, sous les divers aspects cliniques de :

Purpuras bénins, simple éruption d'éléments purpuriques, syndrome hémorragique réduit au minimum, troubles de la crase sanguine discrets, légère anémie, leucopénie légère, forme très fréquente.

Panmyelophthisie hémorragique, où il y a destruction massive des éléments figurés du sang, hémorragies fréquentes et répétées, gros troubles de la crase sanguine, anémie grave et aleucie considérable surtout aux dépens des polynucléaires.

Souvent mortelles ces formes traduisent une véritable sidération de la moelle.

Parfois l'intoxication benzolique au lieu d'agir globalement sur tous les éléments figurés du sang donne des formes dissociées et peut alors réaliser :

Des anémies, légères, latentes ou traduites par quelques signes fonctionnels.

Graves, à type biermerien mais où on retrouve de légers troubles de la crase sanguine et une agranulocytose ébauchée.

D'autres fois enfin, c'est l'agranulocytose qui est au premier plan, qu'elle soit latente et révélée par des examens de sang systématiques, ou confirmée et révélée par une ulcération bucopharyngée.

b) Enfin, le benzol peut également déterminer des syndromes hyperplasiques.

Leucémie aiguë, dont nous ne connaissons qu'un seul exemple et où le syndrome hémorragique était tel qu'il donnait l'impression d'un purpura hémorragique, avant l'examen du sang.

Leucémie chronique, enfin, dont nous rapportons un cas observé par M. P. Emile Weil, cas assez anormal d'aspect et d'évolution : leucémie myélogène restant la plupart du temps aleucémique, accompagnée d'anémie pernicieuse aplastique mais où l'autopsie a confirmé le diagnostic de leucémie myélogène.

8° Nous rappelons la curieuse similitude d'action des différents hémotoxiques : or, arsenobenzènes, rayons X et sels radioactifs dont les accidents sont calquables sur ceux que détermine les benzols ;

9° Enfin, nous pensons qu'étant donné la gravité habituelle des hémopathies benzoliques on s'attache, dans la mesure du possible, à soustraire les ouvriers aux vapeurs toxiques.

Si la profession nécessite cependant l'exposition aux vapeurs de benzol, qu'il soit exigé des visites médicales régulières avec examens de sang systématiques, et un roulement obligatoire pour le personnel, évitant une intoxication prolongée, même si celle-ci semble parfaitement supportée.

Vu : le Président de la thèse,
BEZANÇON.

Vu : le Doyen de la Faculté,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Aubertin (Ch.) et Parvu.* — Traitement de la leucémie myéloïde par le benzol (Soc. médic. des hôp. de Paris, 23 mai 1913 ; Journ. médical Français, t. XI, n° 10, octobre 1922).
- Balthazard.* — Intoxication par les hydrocarbures (Nouveau traité de médecine, t. VI, p. 202).
- Baserga.* — Sul significato dei polimorfo nucleati giganti nell'annelamento da benzolo (Boll. d. soc. med. ch. di Pavia, 45, 399-405, 1931).
- Bonano (A.-M.).* — Leucopénie expérimentale provoquée par le benzol et anaphylaxie (Boll. d. S. ve. it., 17 janvier 1931 ; Pathologica, 15 mars 1931).
- Borgamano.* — Thèse Lyon, 1928-1929.
- Bonchetti.* — Anémie pernicieuse par le benzol (Giorn. de chir. med., 1922, p. 481).
- Brandino.* — Histology of experimental benzol poisoning (Riforma med. Napoli, 29 mai 1922).
- Brocher (J.-E.-W.).* — Contribution à l'étude de la « panmyélopathie atrophique » et de l'intoxication benzolée dans les imprimeries (Zentr. für innere mediz., 21 déc 1929).
- Bruni.* — Contributo allo studio della intoxicazione benzolica sperimentale (Bioch. a terapia sperim Milano, 1924, XI, p. 163-175).
- Chambovet.* — Intoxication par la benzine. Thèse de Lyon, 1922.

Chassevant. — Intoxication par les benzines (Bull. de la Soc. de Méd. lég. de France, 1914, p. 251).

— Archives de pharmacodynamie, t. II, p. 235.

Cremieu. — La forme anémique grave de l'intoxication benzénique (Journal Médical de Lyon, 20 avril 1924).

Dassi (A.). — Interno al meccanismo d'azione del benzolo sugli elementi del sangue (Gior. di clin. med. Parma, II, 1921).

Delarue. — De l'intoxication chronique par la benzine. Thèse de Paris, 1919-1920.

Delore et Borgomano. — Leucémie aiguë au cours de l'intoxication benzénique. Sur l'origine toxique de certaines leucémies et leurs relations avec les anémies graves (Jour. Méd. de Lyon, 20 avril 1928).

Di Leo Lira. — Benzol leukopenia in splenectomized animals (C. R. de la Soc. de biol., 20 janv. 1928).

Doeri. — Stolfmechseluntersuchungen bei einer mit benzol behandelten chronischen leukämischen myelose (Wiener. Klin. Woch., n° 49, 1913).

Duke (W. W.). — Variations in the platelet count. Its causes and clinical significance (The Journ. of the med. Ass., t. XV, p. 147, 7 juillet 1908).

Espert (G.) et Salingar (J.). — Veränderungen des blutbildes bei kraftfakrem (Deuts. med. Woch., 28 février 1930).

Faure-Beaulieu et Lévy-Bruhl. — Société médicale des hôpitaux, 10 mars 1922 (Annales de médecine, n° 2, février 1924).

Flandin et Roberti. — Purpura hémorragique chez un ouvrier travaillant dans un air saturé de vapeurs de benzol (Soc. méd. des hôp. de Paris, 13 janv. 1922).

Galiacy (Jean). — De l'action du benzène, du thorium X, et d'un sérum leucocytaire sur les leucocytes et la fragilité leucocytaire. Thèse de Bordeaux, 1923.

Hamilton (Alice). — The growing menace of benzin poisoning

in American industry (Arch. of Path., II, n° 4, 1932 ; J. of Am. Med. Ass., Chicago, 1922).

Hultgren. — Benzen effect on reduction of thrombocytes, leucocytes and erythrocytes (C. R. de Soc. de Biol., 29 oct. 1926).

Hurwitz (S. H.) et Drinker (C. K.). — The factor of coagulation in the experimental aplastic anemia of benzol poisoning (Journ. of experim. med., Lancaster, XXI, p. 401-424, 1915).

Kohn-Abrest. — Traité de Toxicologie.

Koranyi (V.). — Die beeinflussung der Leukämie durch benzol (Berl. Klin. Woch., XXIX, 1912).

Laignel-Lavastine, Lévy (Robert) et Desoille (Henri). — Un cas mortel d'anémie aplastique hémorragique par intoxication benzénique professionnelle (Soc. méd. des hôp. de Paris, 13 juillet 1928).

Langlois et Desbouis. — Action des vapeurs de benzol sur le sang (Hygiène générale et appliquée. Paris, 1907).

Launoy et Lévy-Bruhl (M.). — De l'action comparée du benzène et du cyclohexane sur les organes hémopoïétiques (C. R. de la Soc. de biol., t. XXXIII, p. 215, 1920).

— De l'action comparée du benzène et du cyclohexane sur les éléments figurés du sang (Bull. de la Soc. de Biol., juin 1920).

Lenoir et Claude. — Purpura attribué à l'intoxication par la benzène (Soc. Méd. des hôp. de Paris, 20 oct. 1897).

Lévy-Bruhl (Marcel). — L'action leucotoxique du benzène : ses applications à la pathologie générale et à la thérapeutique (Biologie médicale, n° 10, août-sept. 1921).

Lande (K.) et Kalinowski (L.). — Zur Klinik der gewerblichen beruflerkrankungen durch benzol (Med. Klin., 24, 255-258, 27 avril 1928).

Lignac (G. O. E.). — Krankheitsforschung (Leipzig), 6, H, 2, 97-

- 130, avril 1928 (Klinische Wochenschrift, 12, 104-110, 21 janvier 1933).
- Moorhead.* — Benzoltherapie in Leukämia and Lymphosarcoma (Brit. med. Journ., 26 mars 1915, 16 janvier 1918).
- Muto (T.).* — Beiträge Zur Kenntniss der experimentellen benzol-vergiftung (J. orient. of medecin, novembre 1931).
- Newton.* — Industrial blood poisons (Journ. Am. med. ass., 1920, n° 17).
- Pazaud.* — Contribution à l'étude pharmacodynamique de la benzine. Thèse Bordeaux, 1907.
- Pappenheim (A.).* — Zur benzolbehandlung der leukämie und soustiger blutkrankheiten (Zeit für exper. Path. u. Therapie, XV, 539, 1914).
- Pereira (Joao José Martin).* — Contribuição ao suto do tratamento das leucemias pelo benzol. Thèse Lisbonne, 1921.
- Policard et Berheim.* — Documents expérimentaux concernant les variations de la sensibilité à l'action du benzol (Lyon médical, 31 août 1924).
- Ponticaccia.* — L'auvelamento sperimentale con benzolo in rapporto alla leucolisi normale e pathologica (Giorn. di clin. med., Parma, IV, S, 361-371, 1923).
- Roy et Mc Clure.* — Traitement d'un cas d'empoisonnement grave dû au benzol par la transfusion du sang (J. of American med. Soc., 9 sept. 1916).
- Sabrazès, Muratet et Pazaud.* — Sur la toxicité expérimentale des benzines, et sur les modifications qu'elles impriment à l'état du sang chez le cobaye, le lapin et le chien (Procès-verbaux de la Société linnéenne de Bordeaux, 1907).
- Sabrazès.* — In Traité du sang (Nouvelles données sur le sang, t. I, 1932, p. 248 à 326).
- Santesson.* — Congrès de Moscou, 1897.
- Selling.* — A preliminary report of some cases of purpura hemor-

ragica due to benzol poisoning (John's Hopkins hospital bull., n° 33, t. XXI, 1910).

- Benzol as leucotoxin. Studies of the degeneration and regeneration of the blood and hematopoietic organs (John's Hopkins hospital report monograph, n° 2, 1913).

Spiegler. — Ueber die benzolwiskung bei leukrämie (Wiener Klin. Woch., XVI, 1914).

Tatara (Masatoshi). — Scientific reports from the gouvernement institute for infections diseases. The Tokyo Imperial University for the year 1923.

Türk. — Gerells. f. nin. Med. Wien. Beiblatt, IV, 1913.

Vaquez et Yacoll. — Soc. Méd. des Hôpitaux, 25 janv. 1918 ; Soc. Méd. des Hôpitaux, 28 juillet 1922.

Weil (P. Emile) et Isch-Wall. — Les états hémorragiques post-arsenobenzoliques (La Presse Médicale, 28 juillet 1923).

Weil (P. Emile) et Bousser (Jacques). — Les états hémorragiques post-auriques (Le sang, t. VI, n° 8, 1932).

Weil (P. Emile). — La leucémie consécutive à l'emploi de corps radioactifs (Presse Médicale, n° 78, 1925).

- La leucémie post-benzolique (Soc. Méd. des Hôpit., 5 fév. 1932).

Weil (P. Emile) et Lehmann. — Un cas d'anémie grave hyperchrome d'origine benzinique (Le sang, t. VII, n° 8, 1933).

Weil (P. Emile). — Les hémopathies benzoliques (Paris médical, n° 31, 5 août 1933).

